

ТАРАСОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
СЕМЕЙНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

3.1.19 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Дедов Иван Иванович,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Астафьева Людмила Игоревна

доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами
нейронаук научно-образовательного центра Федерального
государственного автономного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Бирюкова Елена Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и
диабетологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Московский
государственный медико-стоматологический университет имени А.И.
Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании
диссертационного совета 21.1.045.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по адресу: 117292,
г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространённость аденом гипофиза (АГ) в популяции высокая: по данным магнитно-резонансной/мультиспиральной компьютерной томографии (МРТ/МСКТ) составляет 15–23% случаев, по аутопсии – 14–27% [Ezzat S., 2004; Hall W. A., 1994]. Подавляющее большинство опухолей гипофиза являются спорадическими и, при необходимости, успешно лечатся хирургическими и/или медикаментозными методами [Дедов И. И., 2013; Мамедова Е. О., 2014], неблагоприятное и агрессивное течение заболевания с резистентностью к различным способам лечения чаще наблюдается у лиц с дебютом в молодом возрасте и при семейных формах.

К настоящему времени наследственными синдромами, ассоциированными с АГ, считаются: множественные эндокринные неоплазии 1-го (МЭН1) и 4-го типов (МЭН4), Карни комплекс (Carney complex, CNC), изолированные семейные АГ (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA), с мутациями в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKA1A* и *AIP* соответственно, которые достаточно подробно описаны в научной литературе; синдром феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ) с мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы (*SDH*), DICER-патии и синдром Х-сцепленного акрогигантизма (X-LAG) с мутациями в генах *DICER1* и *GPR101* – остаются мало изученными. К другому генетическому, но ненаследуемому заболеванию, в рамках которого могут формироваться АГ, относится синдром МакКьюн – Олбрайта (McCune – Albright syndrome, MAS) с постзиготной мутацией в гене *GNAS*.

Наличие клинических проявлений, характерных для наследственных синдромов, однако не гарантируют подтверждения генетических дефектов в известных генах, так, у 80–95% пациентов с FIPA и 30% с синдромами МЭН1 и МЭН4 ожидаемые мутации не выявляются. Несмотря на имеющуюся информацию о более чем 15 генах, ответственных за развитие семейных форм опухолей гипофиза, наследственный характер возникновения аденом удаётся

установить редко, молекулярно-генетическая природа заболевания подтверждается далеко не всегда [Igreja S., 2010; Zhou Y., 2014].

Большинство опубликованных до настоящего времени работ по анализу мутаций при опухолях гипофиза посредством прямого секвенирования по Сэнгеру посвящено исследованию всего 1–4 генов-кандидатов [Дедов И. И., 2013; Мамедова Е. О., 2014]. В нашем исследовании, с внедрением технологий высокопроизводительного параллельного секвенирования (Next generation sequencing, NGS), единовременно изучена панель сразу 15 генов, таких как *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*. Применение последовательного секвенирования всех известных генов-кандидатов у пациентов с семейными АГ временно и финансово менее затратно, чем прямое секвенирование каждого гена в отдельности, таким образом, увеличивается доступность ранней диагностики моногенных заболеваний.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические и генотип-фенотипические особенности пациентов с семейными формами АГ, сравнить их фенотипические характеристики со спорадическими случаями.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности наследственных АГ (секреторный тип опухоли, проявления агрессивного течения, в т.ч. резистентность к различным методам лечения)
2. Сравнить фенотипические характеристики у пациентов с опухолями гипофиза в рамках семейных форм с таковыми при спорадических случаях.
3. Оценить частоту мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1* среди пациентов с семейными АГ.
4. Проанализировать пенетрантность заболевания у представителей семей и их ближайших родственников с опухолями гипофиза при выявлении у пробанда мутаций в изучаемых генах.

5. Предложить алгоритм для молекулярно-генетического исследования и консультирования пациентов с наследственными АГ.

Научная новизна

При единовременном исследовании 15 генов-кандидатов в выборке пациентов с семейными формами АГ с применением современных технологий NGS в Российской популяции впервые выявлены изменения нуклеотидной последовательности не только в гене *AIP*, но в *DICER1*, *SDHA* и *GNAS*, что позволило расширить знания о распространённости изучаемых мутаций, понимании механизмов патогенеза опухолей гипофиза, оценить гормональную активность и агрессивность роста объёмных образований, выявить генотип-фенотипические особенности больных с данной патологией, определить показания и разработать алгоритм по молекулярно-генетическому тестированию, консультированию пациентов с семейными формами АГ.

Теоретическая и практическая значимость

На основании настоящего исследования выявлена группа пациентов с семейными формами АГ, определены особенности данной наследственной патологии и проведено сравнение со спорадическими случаями.

Результаты работы послужили основой для оптимизации диагностики и лечения больных с наследственными опухолями гипофиза, подтвердили и расширили имеющиеся показания для скрининга пробандов, их ближайших родственников и медико-генетического консультирования. Внедрение в клиническую практику специалистов алгоритма для молекулярно-генетического обследования позволило улучшить качество жизни пациентов с изучаемой патологией и снизить экономические затраты в связи с ранней диагностикой.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди объёмных образований гипофиза в рамках наследственных синдромов, преобладающими являются FIPA.
2. Пациентам с опухолями гипофиза при дебюте заболевания до 35 лет, агрессивном течении, резистентности к различным методам лечения следует исключать наследственные синдромы.

3. Для уточнения генетического диагноза семейных форм АГ перспективным является применение технологий NGS, позволяющих предположить наличие крупных делеций в генах, одновременно исследовать все известные гены-кандидаты.

4. При отсутствии подтверждения генетического диагноза синдромальных форм опухолей гипофиза методами прямого и параллельного секвенирования в качестве альтернативы диагностики нарушений нуклеотидной последовательности у пробанда и его ближайших родственников следует рассмотреть проведение полноэкзомного секвенирования.

Апробация

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 16 апреля 2020 г., на заседании расширенной межкафедральной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания № 1.

Результаты настоящего научного исследования были представлены в виде устных докладов и постеров на I заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2016 г. в Тбилиси (Грузия), на II международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике» в 2017 г. в городе Суздаль (Россия), на Всероссийском конгрессе эндокринологов в 2017 г. в Москве (Россия), на Европейском конгрессе эндокринологов в 2017 г. в Лиссабоне (Португалия), на Европейском конгрессе молодых эндокринологов в 2017 г. в Порту (Португалия), на внеочередном заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2018 г. в Нижнем Новгороде (Россия), на Европейском конгрессе молодых эндокринологов в 2018 г. в Познани (Польша), на 3-м заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2018 г. в Минске (Белоруссия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ и тезисов, в том числе 2 статьи в отечественных журналах, включённых в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов исследований, что в достаточной мере отражает её основные положения.

Объём и структура диссертационной работы

Настоящая диссертационная работа изложена на русском языке в объёме 106 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списков сокращений и условных обозначений, литературы и приложений.

Научная работа иллюстрирована 10 таблицами и 13 рисунками. Список использованной литературы включает 213 источников, из которых 15 отечественных и 198 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

Настоящее исследование проведено на базе отделений нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением д. м. н., профессор Рожинская Л. Я., д. м. н. Белая Ж. Е.), нейрохирургии (зав. отделением д. м. н. Григорьев А. Ю.), наследственных эндокринопатий детского возраста (зав. отделением д. м. н. Тюльпаков А. Н.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (президент Центра – академик РАН Дедов И. И.). Набор больных осуществлялся с 2014 по 2019 гг.

В популяции скрининга, среди 250 пациентов с установленными по лабораторно-инструментальным обследованиям АГ с различными типами гормональной секреции, проведён сбор семейного анамнеза, при котором у 36 представителей семей, позже включённых в основную группу, подтверждено наличие одного и более родственника (всего 45) с опухолями гипофиза различной гормональной активности по результатам медицинской документации и/или со слов исследуемого, из оставшихся ($n = 214$) больных – 36 составили группу сравнения (Рисунок 1).

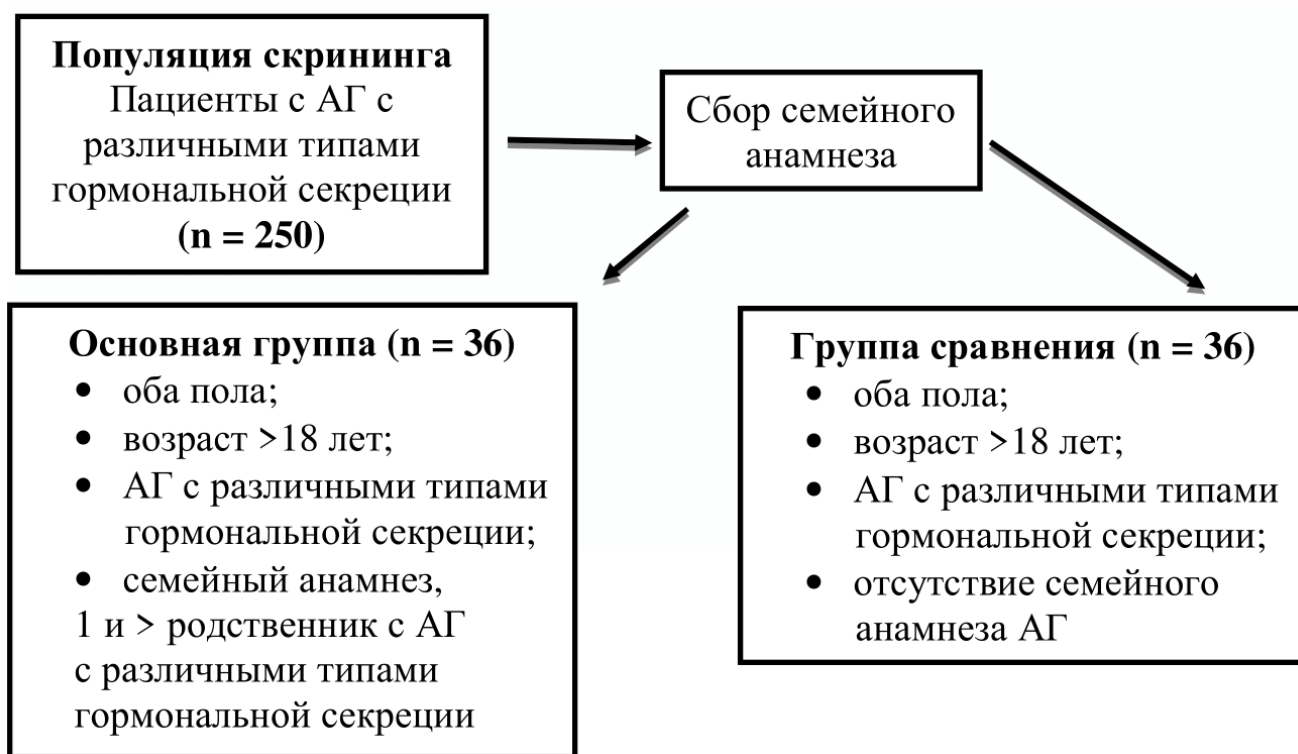


Рисунок 1 – Скрининг основной и группы сравнения

В результате чего в диссертационную работу вписано 72 пациента. Критериями включения для представителей семей основной (13 пробандов с акрогигантизмом и двое с фенотипом синдрома MAS) и группы сравнения стали оба пола, возраст на момент исследования старше 18 лет, подтверждённые АГ с различными типами гормональной активности, отличительным являлось лишь наличие и/или отсутствие семейного анамнеза опухолей гипофиза.

Для больных первой группы использовался сплошной способ формирования выборки, для второй – метод подбора пар, проводившийся по следующим **показателям**:

1) *полу*

В связи с разницей референсных значений ИПФР-1 крови в разных возрастных группах (клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) выделены подгруппы для мужчин и женщин:

- 1-я подгруппа – 16-20 лет;
- 2-я подгруппа – 21-24 лет;
- 3-я подгруппа – 25-39 лет;

- 4-я подгруппа – 40-55 лет;
- 5-я подгруппа – >55 лет

В связи с разницей референсных значений общего и биоактивного (мономерного) ПРЛ крови по полу в разных возрастных группах (клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) выделены подгруппы:

для женщин

- 1-я подгруппа – 19-49 лет;
- 2-я подгруппа – >50 лет;

для мужчин

- 1-я подгруппа – 19-39 лет;
- 2-я подгруппа – >40 лет

2) *возрасту*

Возраст пациента на момент исследования, в соответствии с периодизацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. [100]:

- ранний и молодой возраст до 44 лет;
- средний возраст до 66 лет;
- пожилой и старческий возраст до 90 лет

3) *типу гормональной секреции АГ:*

- соматотропиномы;
- пролактиномы;
- НАГ;
- кортикотропиномы;
- тиреотропиномы

Гонадотропиномы в связи с редкой встречаемостью отсутствовали в выборке обеих групп настоящего исследования.

4) *категориальному размеру АГ*

В основу деления по размеру опухоли гипофиза была положена классификация J. Hardy 1973 г., где выделены микроаденомы (размером <1 см) и макроаденомы (>1 см).

5) расчётному объёму опухоли гипофиза

Объём опухоли (V) рассчитывался по формуле, предложенной G. Di-Chiro и K. B. Nelson в 1962 г.: $V = 0,5 \times L \times W \times T$, где L – высота аденомы, W – ширина, T – толщина, выраженные в мм.

По всем показателям сравнения не было подобрано пары к пациентке основной группы с тиреосоматотропиномой в связи с редкостью патологии, в качестве сравнения для неё выбрана больная с соматотропиномой, сопоставимая по всем критериям включения, кроме типа гормональной секреции.

Критериями исключения для пациентов обеих групп стали клинко-лабораторные проявления, характерные для синдромов МЭН 1-го и 4-го типов, Карни комплекса (CNC).

Пробандам из основной группы выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели, включающей 15 генов-кандидатов, больным из группы сравнения NGS не проводилось.

Согласно дизайну, исследование наблюдательное, одномоментное, сравнительное для представителей с наследственными формами АГ в основной группе и без семейного анамнеза в группе сравнения, также осуществлялось несравнительное исследование серии клинических случаев.

Настоящая научная работа проведена после её одобрения Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания №12 от 22 октября 2014 г. Всеми больными, включёнными в исследование, подписано добровольное информированное согласие, информирование родственников (informed consent) о результатах клинического обследования и молекулярно-генетического тестирования – только с разрешения пациентов.

Методы исследования

Клинические методы обследования

Всем 72 пациентам обеих групп выполнено клинико-лабораторное обследование: диагностика и лечение АГ с различными типами гормональной секреции в соответствии с установленным диагнозом.

На этапе подбора больных обеих групп собраны следующие сведения:

- демографические (пол, возраст пациента на момент дебюта заболевания и исследования);
- антропометрические (рост, вес, ИМТ);
- анамнез заболевания (длительность и тяжесть, предшествующее лечение и его эффективность);
- наследственный анамнез (с составлением генеалогического древа и изучением фотоархива), основанный на оценке, развивающихся клинических эффектов при АГ с различными типами секреции у пробанда и его родственников, и изучении медицинской документации;

Перечень вопросов для популяции скрининга с целью подтверждения наследственного анамнеза АГ у пациентов в нашей научной работе представлен в информированном методическом пособии (Приложение Б), сформулированном на основе, проведённого в 2017 г. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, национального опроса эндокринологов России по возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах страны.

- клинические проявления (по типу гормональной секреции АГ);
- результаты лабораторного обследования (по типу гормональной секреции АГ);
- результаты инструментального обследования;
- данные об оперативном вмешательстве, медикаментозной и/или лучевой терапии.

Большинству пациентов обеих исследуемых групп, выполнено оперативное вмешательство (n=53) в отделении нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Лабораторные методы обследования

72 представителям обеих групп, с учётом клинических проявлений (АГ, НЭО поджелудочной железы и др.), определены соответствующие тропные гормоны гипофиза, маркёры НЭО и другие показатели, для диагностики и оценки секреторного типа опухолей – лабораторное обследование крови в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. клинико-диагностической лабораторией – профессор, д. м. н. Гончаров Н. П., к. м. н. Никанкина Л. В.): СТГ (нг/мл 0,02-1,23), ИПФР-1 (нг/мл, для мужчин в возрастных подгруппах 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, для женщин 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет – 102-351, 25-39 лет – 78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238) на автоматизированной системе Liason (DiaSorin, Италия), общий ПРЛ (мЕд/л для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340) – на Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США), АКТГ (пг/мл 7,2-63,3), кортизол (нмоль/л 123-626), ТТГ (мМЕ/л 0,25-3,5) – на Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария), для исключения основных проявлений, характерных для синдромов МЭН – паратиреоидный гормон (ПТГ) (пг/мл 15-65) на автоматизированной системе Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария).

Инструментальные методы обследования

Всем 72 участникам обеих групп, включённым в исследование, для диагностики и оценки размеров и объёмов АГ выполнено МРТ головного мозга на Magnetom Harmony (Siemens, Германия) в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением профессор, д. м. н. Воронцов А. В.), изучены протоколы уже проведённого ранее, до хирургического вмешательства, и в послеоперационном периоде с целью определения остаточной опухолевой ткани инструментального исследования.

На основании данных МРТ АГ были разделены по размеру на микро- (<10

мм) и макро- (>10 мм), в основу деления, как указывалось ранее, положена классификация J. Hardy 1973 г. Объем опухоли рассчитывался по формуле G. Di-Chiro и K. B. Nelson 1962 г.

Для исключения основных проявлений, характерных для МЭН1 и МЭН4, CNC, при повышении уровня общего кальция и ПТГ крови на момент лабораторного обследования, проводилось МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на компьютерном томографе (General Electric Optima 660, США).

Дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики пациентов обеих групп использовались в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Методы молекулярно-генетического анализа

36 лицам основной группы проведён забор цельной венозной крови, молекулярно-генетическое исследование осуществлено в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где выделена лейкоцитарная ДНК с использованием набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США), выполнены этапы подготовки проб панели генов-кандидатов перед NGS в соответствии со стандартными протоколами (<https://ioncommunity.thermofisher.com/community/protocols-home>):

1-й этап – контроль концентрации ДНК на приборе Qubit 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Qubit 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США), разведение всех образцов до одинаковой концентрации ДНК.

2-й этап – создание библиотеки ДНК-фрагментов на наборе Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и термоциклере Verity Thermal Cycler (Applied Biosystems, США):

– мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с 2 пулами праймеров Ion AmpliSeq™;

- отщепление праймеров и фосфорилирование;
- лигирование адаптеров и баркодов, очистка;
- измерение концентрации библиотеки на приборе Qubit 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Qubit 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США);

3-й этап – подготовка матрицы для секвенирования:

- эмульсионная ПЦР с использованием набора Ion PGM™ Template OT2 200 Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и прибора Ion OneTouch™ 2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США);

- обогащение микросфер на наборе магнитных частиц Ion PGM Enrichment beads (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и приборе Ion OneTouch™ ES (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США).

После подготовительных этапов загрузка проб на микрочип (Ion 316 Chip Kit v2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США)) для проведения непосредственно NGS на полупроводниковом секвенаторе Ion Torrent™ PGM™ (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Ion PGM™ Sequencing 200 Kit v2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США).

С помощью программы Ion AmpliSeq™ Designer (<https://www.ampliseq.com>) создана панель из 15 генов-кандидатов (*MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*) и праймеры для мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией (Multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA). На программном обеспечении Torrent Suite™ (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) выполнен анализ данных метода NGS, благодаря ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>) – аннотирование выявленных изменений.

Всем 7 пациентам основной группы с клинически значимыми нарушениями нуклеотидной последовательности (19%), 4 их родственникам (9%) с подтверждёнными наследственными АГ, предложено медико-генетическое консультирование.

Методы статистического анализа

Размер выборки не был рассчитан предварительно, что обусловлено редкостью изучаемых патологий. Статистический анализ проведён с использованием онлайн-калькуляторов на веб-сайтах www.graphpad.com и www.socscistatistics.com.

Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (Me [Q_1 ; Q_3]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использован U-тест Манна – Уитни, по бинарным признакам – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Критический уровень статистической значимости различий принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования

В настоящем исследовании в основную группу включено 36 пробандов с различными по гормональной активности АГ, среди них 22 (61%) мужчины и 14 (39%) женщин. Далее информация по клинико-лабораторным характеристикам представителей семей первой группы (Таблица А.1).

Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 32,8 года [14; 75], а на момент проведения настоящей работы – 42,7 года [20; 81].

С учётом периодизации ВОЗ 2019 г.:

– больных с началом заболевания в раннем и молодом возрасте (до 44 лет) отмечено 70% (n=25), – в среднем (до 66 лет) – 25% (n=9), – в пожилом и старческом (до 90 лет) – 6% (n=2);

– при исследовании – 56% (n=20), 33% (n=12) и 11% (n=4) соответственно.

16 семей с гетерогенным распределением АГ (44%) по типу гормональной секреции, из них:

– 7 (44%) с соматотропинами/пролактинами;

– 6 (38%) – с соматотропинами/НАГ;

– 2 (13%) – с пролактинами/НАГ;

– одна (6%) с тиреосоматотропиномой/соматотропиномой.

С гомогенным распределением внутри одной семьи – 56% (n=20), где с соматотропинами – 13 (65%), с пролактиномами – 4 (50%), НАГ – 2 (10%) и кортикотропинами – 1 (5%) (Рисунок 2).

Соматотропиномы (всего 81%, n=29) у мужчин выявлялись в 74% (n=14), у женщин – в 26% (n=5) случаев, соматотропролактиномы (всего 17%, n=6) из них: у мужчин – 83% (n=5), у женщин – 17% (n=1). Пролактиномы (всего 14%, n=5) описаны у одного мужчины и четырёх женщин в 20 и 80%, а НАГ (всего 11%, n=4) – у трёх женщин и одного мужчины в 75 и 25%, кортикотропинома и тиреотропинома – по одной у лиц каждого пола (Рисунок 3).

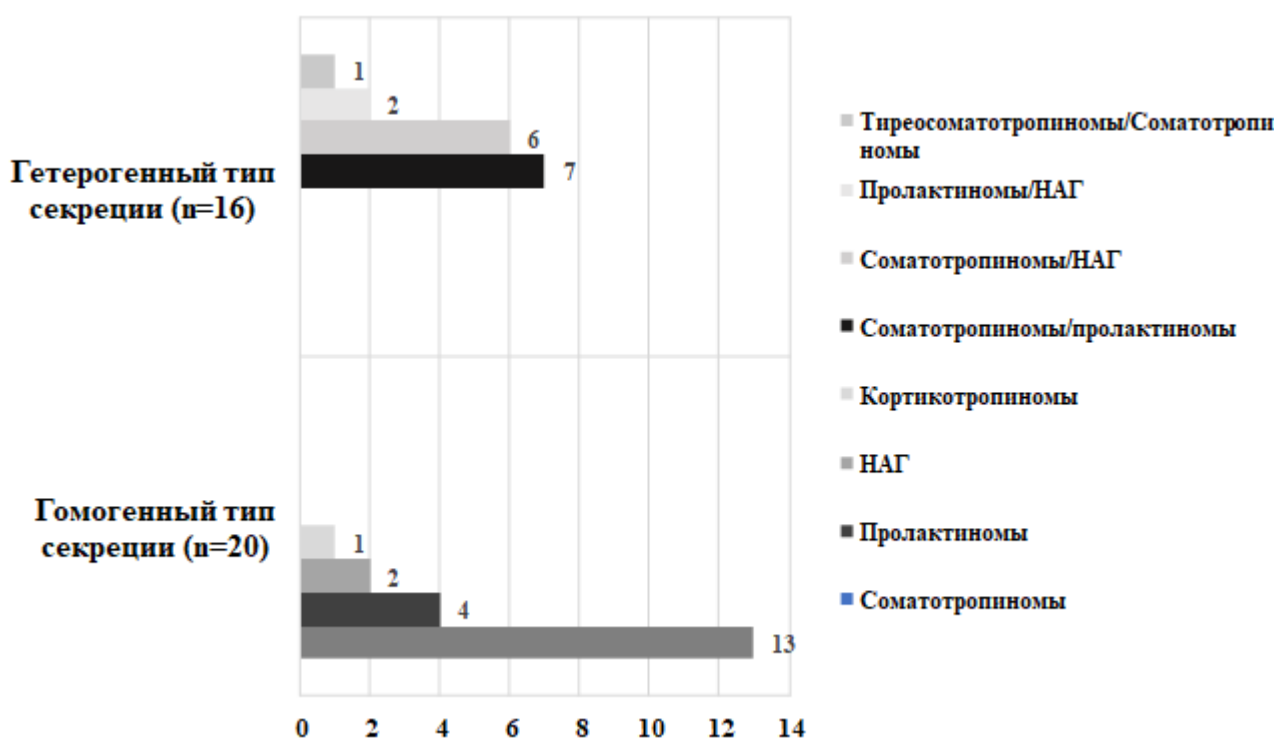


Рисунок 2 – Распределение АГ по типу гормональной секреции в семьях основной группы (n = 36)

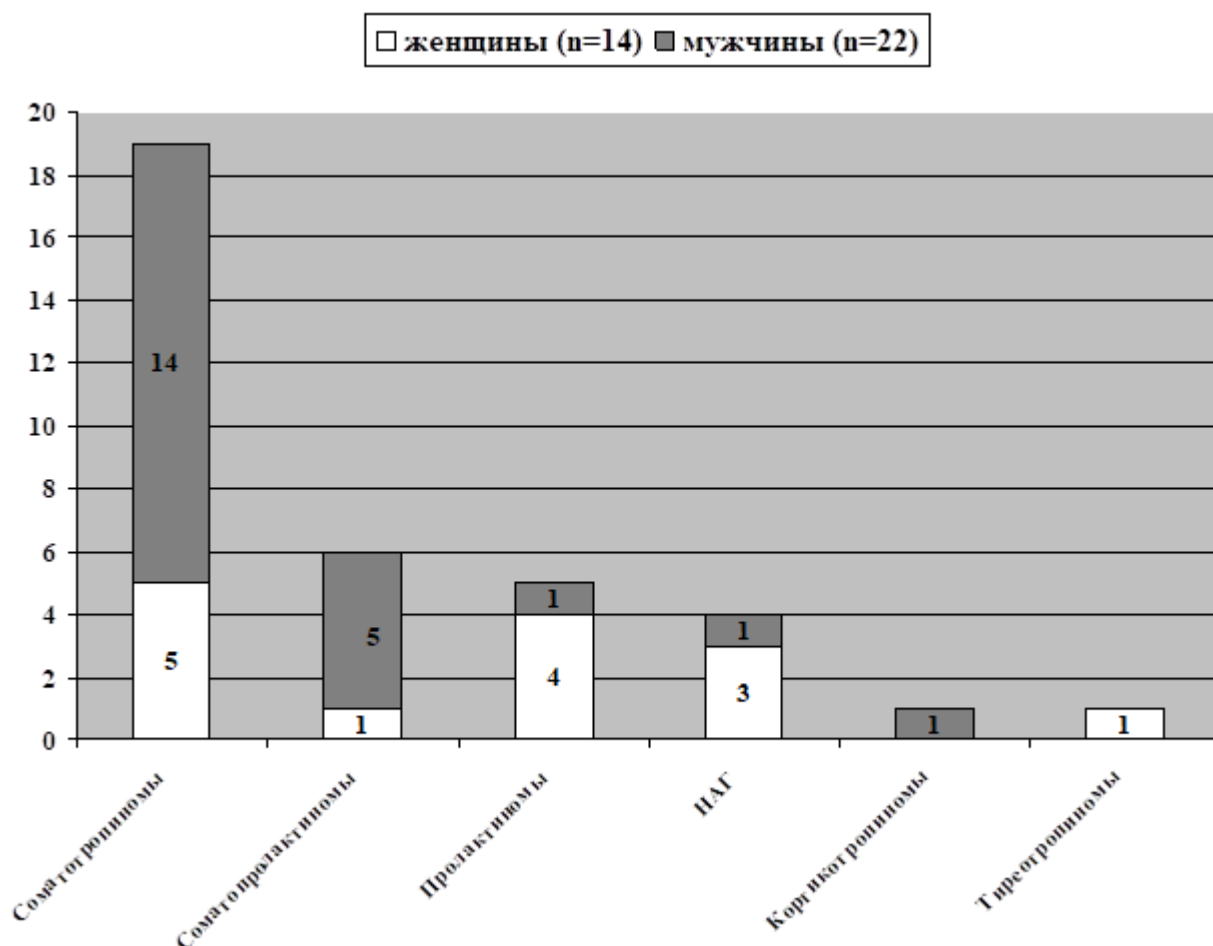


Рисунок 3 – Распределение гормональной секреции АГ по полу в основной группе (n = 36)

По собранному наследственному анамнезу выделено 45 родственников с различными по гормональной активности АГ, от одного до пяти в каждой семье, 26 (58%) мужчин и 19 (42%) женщин. Среди мужчин отмечено преобладание соматотропином (89%, n = 23), двое родственников с НАГ (8%) и один с пролактиномой (4%), среди женщин – 9 случаев соматотропином (47%), 5 и 4 – пролактины и НАГ (26 и 21%) и одна кортикотропинома (5%) (Рисунок 4).

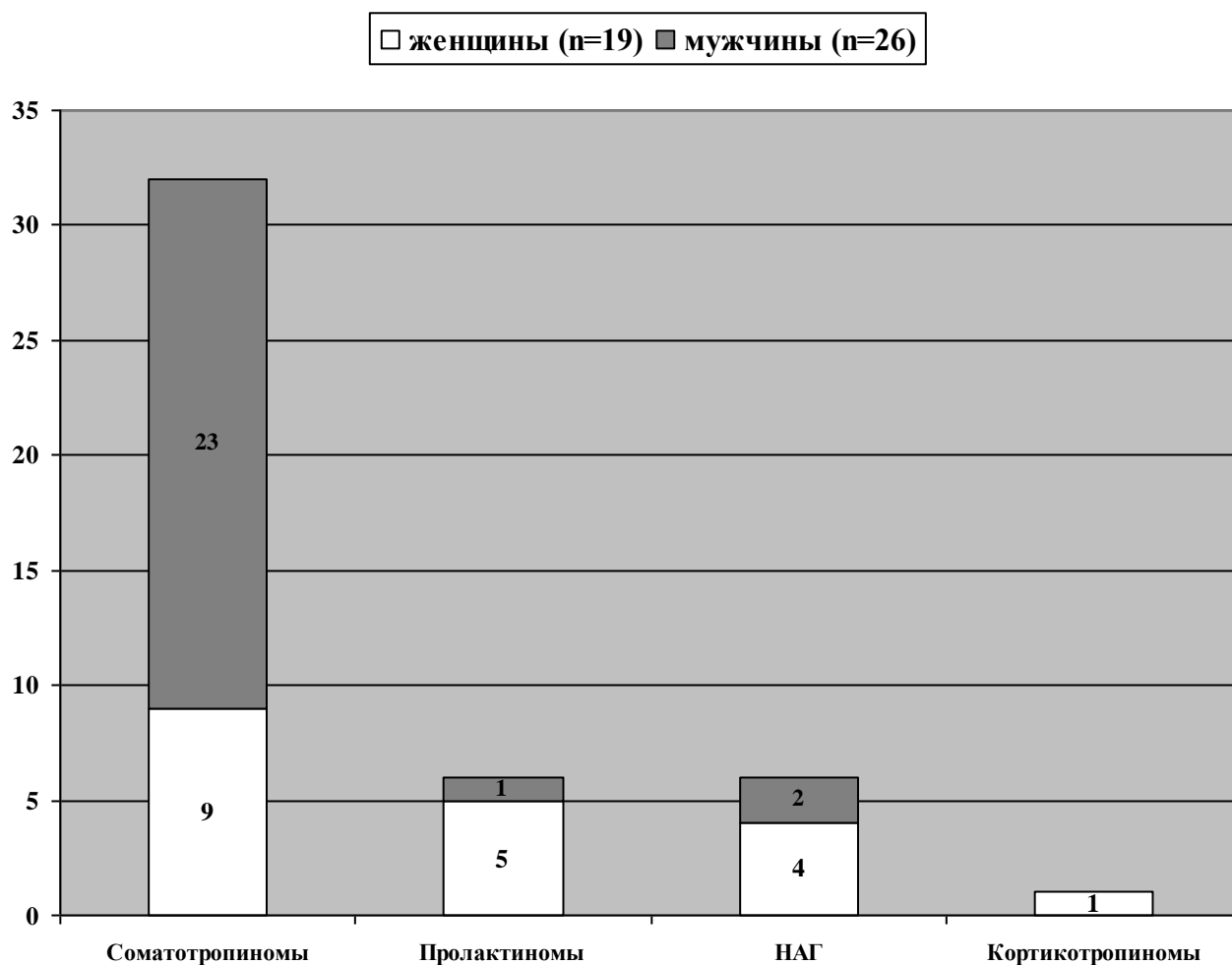


Рисунок 4 – Распределение гормональной секреции АГ по полу у родственников пациентов из основной группы (n = 45)

У представителей семей с соматотропиномами самый высокий уровень СТГ крови, зафиксированный на момент дебюта заболевания, составил 558 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 – 668 нг/мл (для мужчин в возрастных подгруппах 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, для женщин 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет – 102-351, 25-39 лет – 78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238). Гиперпролактинемия с уровнем общего ПРЛ крови более 1500 мЕд/л отмечена только у 6 больных с пролактиномами, максимальное значение общего ПРЛ крови 23760 мЕд/л (для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340).

В группу сравнения включено 36 больных, аналогичных при распределении по полу с основной группой: 22 (61%) мужчины и 14 (39%) женщин, без семейного

анамнеза АГ. Обе группы также сопоставимы по возрасту пациентов на момент исследования, типу гормональной секреции, размеру и объёму опухоли (Таблица 1).

Средний возраст больных на момент дебюта заболевания составил 39,5 лет [15; 75] и 43,1 лет [24; 80] при проведении настоящей работы. Пациенты с дебютом заболевания в раннем и молодом возрасте (до 44 лет) представлены 64% (n = 23) случаев, в среднем (до 66 лет) – 31% (n=11), в пожилом и старческом (до 90 лет) – 6% (n=2), на момент исследования – 58% (n=21), 33% (n=12) и 8% (n=3) соответственно.

Пациенты с соматотропиномами (всего 72%, n=26, в том числе 3 с соматопролактиномами (8%), встречались у 73% (n=19) мужчин, у 27% (n=7) женщин, пролактиномы (всего 14%, n=5) имелись у 57% женщин (n=4) и одного мужчины (5%), НАГ (всего 11%, n=4) – у трёх женщин (43%) и одного мужчины (5%), кортикотропинома – у одного мужчины (5%). Среди больных с соматотропиномами максимальный уровень СТГ крови, зафиксированный на момент дебюта заболевания, составил 310 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 – 1500 нг/мл (82-283). Гиперпролактинемия наблюдалась у 6 лиц с уровнем общего ПРЛ крови максимально 5476 мЕд/л.

У пациентов обеих групп в 69% (n=25) случаев по МРТ головного мозга визуализировались макроаденомы гипофиза. Минимальный диаметр АГ у лиц из основной группы составил 2 мм, из группы сравнения – 3 мм, максимальный диаметр – 39 мм и 37 мм соответственно, а максимальный объём опухоли – 21060 мм³ и 16650 мм³.

Эндоселлярные АГ отмечены в 3 наблюдениях (4%) среди обеих исследуемых групп; опухоли распространялись преимущественно, экстраселлярно – в 69 случаях (96%). Аденомы, растущие в направлении перекреста зрительных нервов (супраселлярно), выявлены у 30 пациентов (83%) основной группы и у 25 (69%) пациентов группы сравнения; опухоли, распространяющиеся в кавернозный синус (латероселлярно) отмечены у 24 пациентов (67%) и 20 (56%); аденомы, проникающие в пазуху основной кости

(инфраселлярно), обнаружены в 29 наблюдениях (81%) и в 23 (64%); в направлении решётчатого лабиринта (антеселлярно) – у двух (6%) и одного пациента (3%); опухоли с экстрадуральным распространением из полости турецкого седла под твёрдую мозговую оболочку ската (ретроселлярно) – также у двух (6%) и одного пациентов (3%). У большинства пациентов аденомы распространялись более, чем в двух направлениях. На основании данных МРТ все опухоли были разделены на две группы: инвазивные и неинвазивные. Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп (n = 72)

<i>Показатели/ Единицы измерения</i>	<i>Основная группа n = 36</i>	<i>Группа сравнения n = 36</i>	<i>Значение p</i>
Пол	мужчины 22 (61%) женщины 14 (39%)	мужчины 22 (61%) женщины 14 (39%)	1,0, ТКФ
Возраст на момент дебюта заболевания/лет	32,8 [14; 75]	39,5 [15; 75]	0,027, U-тест
Возраст на момент исследования/лет	42,7 [20; 81]	43,1 [24; 80]	0,496, U-тест
Рост/см	М 185,3 [156; 224] Ж 169,7 [150; 206]	М 170,1 [160; 198] Ж 167,9 [158; 175]	0,162, U-тест
Размер АГ [микро-; макро-]	макро- 25 (70%) микро- 11(31%)	макро- 25 (70%) микро- 11(31%)	1,0, ТКФ
Объём опухоли/мм ³	3203,8 [6; 21060]	1866 [6; 16650]	0,195, U-тест
Экстраселлярный характер роста опухоли (МРТ) <ul style="list-style-type: none"> • супраселлярно • латероселлярно • инфраселлярно • антеселлярно • ретроселлярно • инвазивный рост 	30 (83%) 24 (67%) 29 (81%) 2 (6%) 2 (6%) 5 (14%)	25 (69%) 20 (56%) 23 (64%) 1 (3%) 1 (3%) 1 (3%)	0,512, ТКФ 0,474, ТКФ 0,634, ТКФ 0,585, ТКФ 0,585, ТКФ 1,693, ТКФ
Тип гормональной секреции опухоли: СТГ (в том числе смешанные АГ) ПРЛ НАГ АКТГ ТТГ	29 (81%) 9 (25%) 4 (11%) 1 (3%) 1 (3%)	29 (81%) 5 (14%) 4 (11%) 1 (3%) 0	1,0, ТКФ 0,372, ТКФ 1,0, ТКФ 1,0, ТКФ 1,0, ТКФ
СТГ, нг/мл (0,02-1,23)	45,7 [0,6; 558]	28,1 [0,2; 310]	0,298, U-тест
ИПФР-1, нг/мл (М в возрастных подгруппах: 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, Ж: 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет –	611,2 [197,3; 1536,3]	657,4 [99,9; 1500]	0,195, U-тест

102-351, 25-39 лет – 78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238)			
Общий ПРЛ, мЕд/л (М в возрастных подгруппах: 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, Ж: 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340)	1793,8 [65,5; 23760]	909,2 [69,9; 5476]	0,239, U-тест
АКТГ, пг/мл (7-66)	36 [14; 98]	28,1 [5; 82,1]	0,087, U-тест
Кортизол, нмоль/л (123-626)	422,1 [161,9; 1169]	326,1 [91; 876,7]	0,655, U-тест
ТТГ, мМЕ/л (0,25-3,5)	1,6 [0,5; 3,4]	1,6 [0,4; 2,1]	0,309, U-тест
Резистентность к проводимой терапии	21 (58%)	15 (42%)	0,238, ТКФ

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению АГ с различными типами гормональной секреции, большинству пациентов в основной (70%, n=25) и группе сравнения (78%, n=28) проведено оперативное вмешательство. Часть пациентов настоящего исследования (58%, n=21 в основной и, 42%, n=15 в группе сравнения) имела рецидив заболевания (рост АГ) и/или сохранение гормональной активности после первого хирургического лечения, в том числе при невозможности тотального удаления всего объёма опухоли в ходе оперативного вмешательства, что затрудняло выбор дальнейшей тактики ведения и требовало радикального лечения в виде повторной операции и/или применения методов лучевой терапии. На момент включения в исследование ряд представителей исследуемых семей (56%, n=20 из основной, и 36%, n=13 из группы сравнения) подвергался неоднократному хирургическому лечению и/или находился на комбинированной терапии в связи с агрессивным течением заболевания.

Пробандам из основной группы выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием нижеописанной панели, включающей 15 генов-кандидатов, в группе сравнения – не проводилось.

Результаты молекулярно-генетического исследования

По результатам генетического тестирования методом NGS с использованием панели генов-кандидатов *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*, среди всех 36 представителей основной группы у 7 пробандов (20%) с семейными формами АГ отмечены следующие изменения нуклеотидной последовательности:

- мутация в гене *AIP*:NM_003977.2:exon 5:c.783 C>G:p.Tyr261 у пациента с семейной соматотропиномой;
- мутация в гене *AIP*:NM_003977.2:exon 6: c.811 C>T:p.R271W у двух больных в семье с соматотропиномами;
- мутация в гене *AIP*:NM_003977.4:exon :c.649 C>T:p.A411GfsX47 у двух лиц с семейными соматотропиномами/пролактиномами в одной семье;
- у одного пациента с семейной пролактиномой идентифицирована мутация в гене *DICER1*:NM_177438:exon 16:c.2553 G>A:p.Q851Q – синонимичная мутация – замена с недоказанным патологическим значением;
- у одного больного с семейной пролактиномой выявлено нарушение нуклеотидной последовательности в гене *DICER1*:NM_177438.2:exon 16: c.2613 C>A:p.D871E – несинонимичная замена с недоказанным патологическим значением;
- у одной пациентки с семейной тиреосоматотропиномой/соматотропиномой обнаружено изменение в гене *DICER1*:NM_177438:exon 2:c.20 A>G:p.Q7R – несинонимичная мутация и в гене *SDHA*:NM_004168:exon 8:c.1002 G>A:p.A334A – синонимичная мутация с недоказанным патологическим значением;
- мутация в гене *GNAS*: NM_080425:exon 1: c.314 A>G:p.E105G подтверждена у одного представителя с синдромом MAS и семейной соматотропиномой.

Обсуждение основных результатов исследования и заключение

Таким образом, изучены молекулярно-генетические и генотип-фенотипические особенности больных с семейными АГ, проведено сравнение фенотипических аспектов между пробандами с наследственными опухолями гипофиза, различными по гормональной активности, и спорадическими случаями.

Описано 72 пациента, по 36 в обеих группах, сопоставимых по полу, возрасту на момент проведения диссертационной работы, типу гормональной секрекции, размеру и объёму опухоли гипофиза (Таблица 1). Из 36 представителей первой группы – 13 пробандов с акрогигантизмом (36%) и двое с фенотипом синдрома MAS (6%).

В исследовании среди лиц с наследственными АГ преобладали, в 64% случаев (n=22), представители мужского пола в отличие от 48% по данным зарубежной литературы, как следствие особенностей каждой из выборок. В ряде научных работ у пробандов с мутациями в гене *AIP*, как и в настоящей диссертации, преобладал мужской пол.

Средний возраст дебюта заболевания меньше у пациентов из основной группы, 32,8 [14;75], чем из группы сравнения – 39,5 лет [15;75], что соответствует международным показателям. По результатам А. Beckers и соавт., начало формирования опухолей гипофиза у больных с FIPA происходило на четыре года раньше, чем при спорадических случаях, в нашей работе семейные формы АГ характеризовались ранним дебютом заболевания – 33 года против 40 лет у лиц без семейного анамнеза. Основываясь на имеющихся фактах, самым информативным предиктором мутаций в генах *MEN1* и/или *AIP* являлся молодой возраст пациентов при постановке диагноза (<35 лет).

В диссертации количество членов семей с различными по гормональной активности АГ из основной группы представлены 1-5, в литературе – 4-15 с 75-80% поражения родственников первой линии. Гомогенный тип секреция АГ в первой группе встречался у 20 исследуемых семей: соматотропиномы – у 65% (n=13), пролактиномы – у 20% (n=4), НАГ – у 10% (n=2), кортикотропиномы – у 5% (n=1),

случаев тиреотропином в одной семье и гонадотропином в целом выявлено не было, вероятно, в связи с редкой встречаемостью патологии. Результаты отличались от таковых в международных исследованиях с преимущественным обнаружением пролактином (41%) и, в меньшем числе – соматотропином (7%). Семей с гетерогенным распределением гормональной активности описано – 16, из них 44% (n=7) соматотропином/пролактином, 38% (n=6) – соматотропином/НАГ, 13% (n=2) – пролактином/НАГ и 6% (n=1) соматотропином/тиреосоматотропином, что согласуется с мировой литературой.

Инвазивные АГ с быстрой скоростью и/или клинически значимым ростом, несмотря на оптимальные стандартные методы лечения (хирургические, лучевые и традиционные консервативные) стоит считать агрессивными. Данные опухоли гипофиза почти всегда являются макроаденомами, тем не менее их размер на момент выявления не всегда соответствует потенциалу агрессивного течения заболевания, о чём свидетельствуют гигантские лактотрофные АГ, чувствительные к лечению агонистами дофаминовых D₂-рецепторов. Временный интервал между первичным диагнозом и агрессивным поведением опухоли варьирует от пары месяцев до >10 лет, могут быть длительные периоды клинического покоя в течение нескольких лет, за которыми следует период быстрого роста опухоли и её инвазии. В настоящей работе (в 69%, n=25) и по международной информации (в 63% случаев) по МРТ головного мозга опухоли гипофиза в подавляющем большинстве случаев представлены макроаденомами, больший их объём визуализировался при семейных формах (3203,8 мм³) по сравнению со спорадическими – 1866 мм³, что подтверждается зарубежными данными. Статистически значимых различий в характере распространения роста опухоли по МРТ/КТ исследованиям среди основной и группы сравнения выявлено не было. Макроаденомы гипофиза и гигантизм среди пробандов и их родственников, дебютировавшие в молодом возрасте, также являлись предикторами мутаций в генах *MEN1* и/или *AIP*, избыточный рост мог объясняться сверхэкспрессией СТГ, ИПФР-1 крови до полного созревания костной ткани, не исключено, что склонность мужчин к гигантизму связана с более поздним прекращением у них роста в целом. Различия

базальных уровней гормонов выявлены у пациентов с соматотропиномами и пролактиномами из основной группы: с преобладанием на 24% СТГ крови (45,7 нг/мл [0,6; 558]) против группы сравнения – 28,1 нг/мл [0,2; 310] (при норме 0,02-1,23), на 33% общего ПРЛ крови (1793,8 мЕд/л [65,5; 23760]) – 909,2 мЕд/л [69,9; 5476] (для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340). Среди остальных лабораторных показателей в диссертационной работе, в том числе ИПФР-1 и ТТГ крови, значимого отклонения не зафиксировано, по результатам международных исследований различий в целом тоже не отмечено.

В нашем исследовании пациентам из основной группы в 70% (n=25) проведено первичное оперативное лечение, в 58% (n=21) имелась резистентность к предшествующей медикаментозной терапии и для достижения ремиссии заболевания понадобилось дополнительное лечение в виде повторной хирургической, медикаментозной и/или лучевой терапии, что согласуется с известными мировыми данными. Больным из группы сравнения в 78% случаев (n=28) выполнено оперативное вмешательство, в 42% (n=15), на период настоящего исследования – резистентность к проводимой ранее терапии. На момент включения в диссертационную работу у ряда лиц первой (56%, n=20) и второй групп (36%, n=13) в анамнезе отмечались эпизоды неоднократного хирургического лечения и/или больные находились на комбинированной терапии в связи с агрессивным течением заболевания. Известно, что, при подтверждённых мутациях в гене *AIP*, пациенты с соматотропиномами более устойчивы к лечению аналогами соматостатина. В связи с тем, что низкая экспрессия белка *AIP* в тканях коррелирует с худшим ответом на медикаментозное лечение, им чаще требовалось повторное оперативное вмешательство, чем при спорадических случаях. Большинству представителей синдромальных форм необходима комбинированная терапия, хирургическое лечение сопряжено с осложнениями в виде послеоперационного гипопитуитаризма или несахарного диабета. Слабый ответ на терапию агонистами дофаминовых D₂-рецепторов встречается при пролактиномах, ассоциированных с мутацией в гене *AIP*. Однако имеющихся

данных недостаточно, чтобы определить влияние мутаций в гене *AIP* на результаты лечения при НАГ. Эффективность терапии АГ, связанных с мутациями в генах *PRKARIA*, *CDKN1B* и *SDHx*, из-за небольшого количества информации не предсказательна.

Для упрощения диагностики моногенных заболеваний в диссертацию включены технологии высокопроизводительного параллельного секвенирования NGS. 36 представителям основной группы с семейными формами АГ проведено молекулярно-генетическое тестирование с использованием панели, включающей такие гены-кандидаты, как *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*. При выполнении генетического анализа в ходе настоящей работы из 36 пробандов из основной группы распространённость мутаций в российской популяции в исследуемых генах идентифицирована в 20% случаев (n=7), где изменения нуклеотидной последовательности в *AIP* и в *DICER1* составили по 8% (n=3), в генах *SDHA* и *GNAS* – по 3% (n=1). В аналогичных международных исследованиях встречаемость мутаций в гене *AIP* несколько выше. При подтверждении мутаций в гене *AIP* у пробандов проведён молекулярно-генетический скрининг родственников, имеющих клинические проявления гормональных нарушений и возраст моложе 35 лет, что имело существенное значение и в предыдущих российских работах по схожей тематике, как и медико-генетическое консультирование в семьях. В данной диссертации у четырёх больных (пробандов и их родственников первой линии родства <35 лет) из двух семей с соматотропиномами и соматопролактиномами доказано носительство исследуемых мутаций в гене *AIP*. Молодой возраст дебюта заболевания, избыточный уровень СТГ крови и наличие макроаденомы гипофиза по данным визуализирующих методов исследования, как и семейный анамнез, являются значимыми предикторами наследственных АГ, однако статистически достоверным показателем – лишь ранее начало процесса. На основании доступной мировой литературы, эффективность молекулярно-генетического анализа у больных с опухолями гипофиза оценивается по ранней постановке

диагноза со снижением временных, финансовых затрат и благоприятному исходу лечения. Знания о влиянии мутаций на результаты медикаментозного ответа на проводимую терапию могут способствовать определению тактики ведения больных с моногенными заболеваниями, повышать частоту и скорость достижения ремиссий.

Данная научная работа служит основой для продолжения изучения семейных форм АГ в России. Результаты настоящей диссертации имеют важное значение для накопления российского опыта оптимизации диагностики и лечения пациентов с семейными формами АГ, для подтверждения и расширения имеющихся показаний по скринингу и внедрению в клиническую практику алгоритма выявления групп больных для молекулярно-генетического исследования, позволяющего улучшить качество жизни и снизить экономические затраты.

Внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования NGS позволяет своевременно выявить пациентов с наследственными АГ, провести диагностику нарушений нуклеотидной последовательности в изучаемых генах и облегчить установку генетической природы заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний для молекулярно-генетического тестирования у отдельных групп пациентов с АГ, с целью определения исходов лечения АГ с различными типами секреции у пациентов с редкими мутациями в генах *PRKARIA*, *CDKN1B* и *SDHx* и оценки последствий мутаций в гене *AIP* у «незатронутых» клиническими проявлениями членов FIPA-позитивных семей. Требуется создание единой системы стратификации риска и практических тактик по диагностике и лечению вышеописанных пациентов, руководства по наблюдению за родственниками первой линии родства пробандов и оптимизации уже имеющихся данных. Возросшая частота проведения генетического тестирования подчёркивает необходимость разработки рекомендаций на основе крупных мировых баз данных и результатов настоящей диссертационной работы.

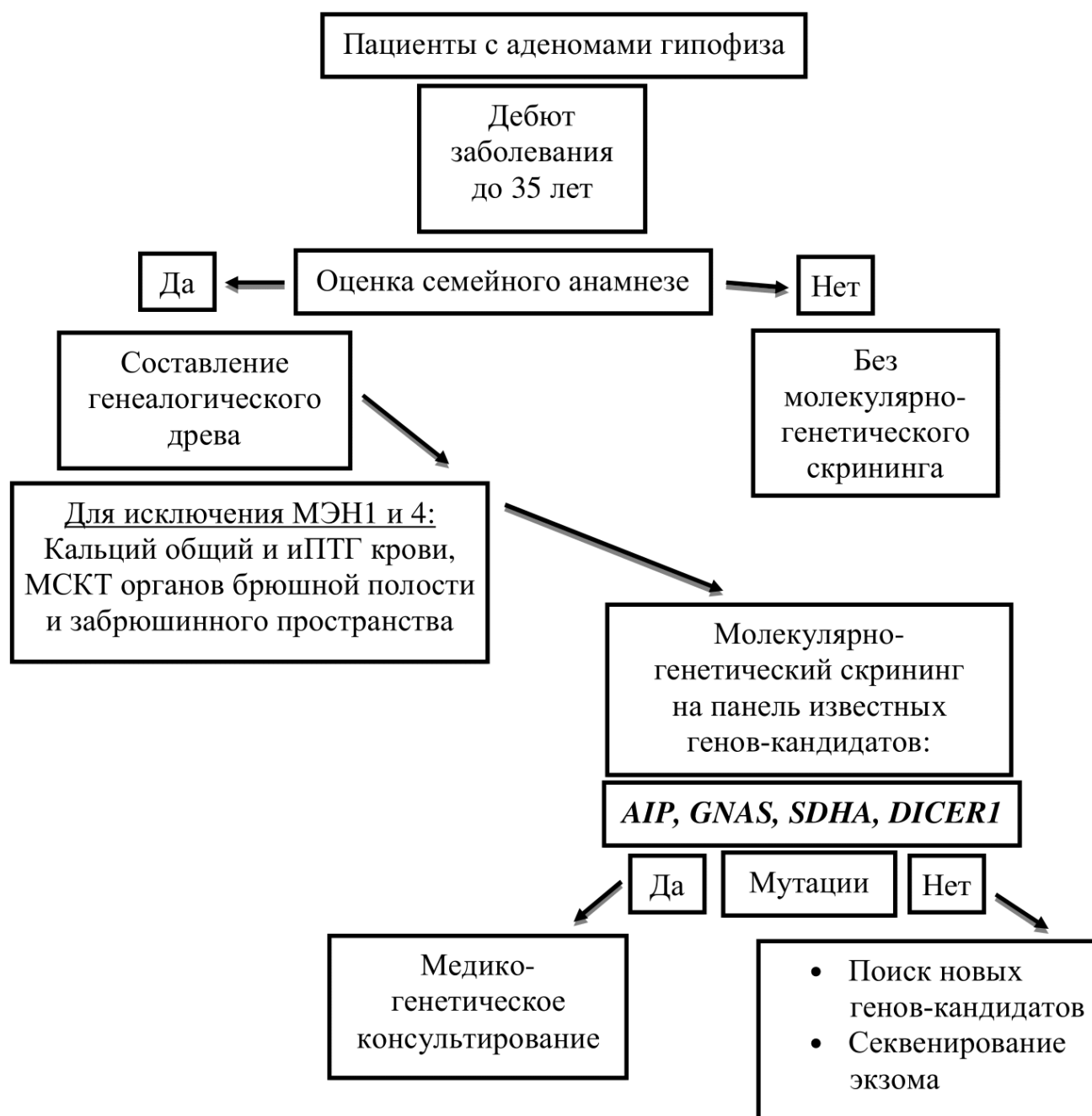


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики пациентов с наследственными аденомами гипофиза

Выводы

1. При изучении клинико-фенотипических особенностей семейных форм АГ установлено, что:

а) частота выявления у лиц мужского пола составила 61%, у женщин – 39%;

б) распределение по типу гормональной секреции в одной семье:

– по гомогенному варианту соматотропиномы встречались в 65%, в 20% – пролактиномы, в 10% – НАГ и в 5% – кортикотропиномы;

– по гетерогенному варианту в 44% описывались соматотропиномы/пролактиномы, в 38% – соматотропиномы/НАГ, в 13% – пролактиномы/НАГ и в 6% – соматотропиномы/тиреосоматотропиномы.

в) в 58% случаев отмечена резистентность к проводимой терапии, в 56% – необходимость дополнительного лечения в виде повторного хирургического вмешательства, медикаментозной и/или лучевой терапии. Достоверной статистической разницы в характере роста и типе распространения опухоли между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

2. Характерным критерием наследственных АГ, отличным от спорадических форм, как и показанием к молекулярно-генетическому исследованию стал, ранний возраст дебюта заболевания (до 35 лет).

3. Частота мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1* у представителей основной группы составила 20% случаев, в 8% случаев идентифицированы изменения нуклеотидной последовательности в генах *AIP* и *DICER1*, в 3% – в *SDHA* и *GNAS*.

4. У генетически верифицированных ближайших родственников пробандов из группы семейных АГ выявлена низкая пенетрантность заболевания (9%). Неполная пенетрация и гетерогенность вариантов гормональной секреции способствуют формированию широкого фенотипического спектра, ограничивая возможность анализа корреляции генотипа и клинического фенотипа.

5. Предложен алгоритм проведения молекулярно-генетического

исследования и консультирования пациентов с наследственными опухолями гипофиза (Рисунок 5).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с АГ, дебютировавшим в возрасте до 35 лет, агрессивным течением заболевания и резистентностью к различным методам лечения, необходим тщательный сбор семейного анамнеза для выявления потенциальных синдромальных случаев.

2. Всем больным с наследственным анамнезом опухолей гипофиза с целью исключения основных клинично-инструментальных проявлений синдромов МЭН 1 и 4, Карни комплекса рекомендовано определение уровней кальция общего и ПТГ крови, проведение МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

3. При отсутствии подтверждения ассоциированных с опухолями гипофиза случаев, таких как синдромы МЭН 1-го и 4-го типов, CNC, показан скрининг для определения мутации в гене *AIP*.

4. Метод высокопроизводительного параллельного секвенирования NGS, позволяющий предположить наличие крупных делеций в гене, сократить временные и материальные затраты на диагностику моногенных заболеваний, является предпочтительным для установления генетической природы заболевания лицам с семейными формами АГ.

5. Пробандам и их родственникам с обнаруженными мутациями в исследуемых генах необходимо диспансерное наблюдение эндокринолога (Рисунок 5), медико-генетическое консультирование и получение информации о заболевании и предрасположенности к нему.

6. При отсутствии верификации генетического диагноза методами прямого и параллельного секвенирования у пациентов с АГ и семейным анамнезом целесообразно применение технологий полноэкзомного секвенирования.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики. / Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Т.С. Тарасова // Ожирение и метаболизм - 2016 - 2-Р.48 -54
2. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза. / Т.С. Тарасова, Е.О. Мамедова, Е.А. Пигарова, А.Н. Тюльпаков, Л.К. Дзеранова // Тезисы VI Всероссийского конгресса эндокринологов. Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра - 2016 - Р.68
3. Molecular genetic analysis in familial isolated pituitary adenoma patients. / E. Pigarova, T.Tarasova, E. Mamedova, N. Dalantaeva, A.Tulpakov, L. Dzeranova.– DOI:10.1530/endoabs.41.EP749 // Endocrine Abstracts - 2016 - 41
4. Early carbohydrate metabolism disorders in a patient with acromegaly and family history of pituitary adenomas. / L. Matchekhina, T. Tarasova & E. Pigarova.– DOI:10.1530/endoabs.41.EP314// Endocrine Abstracts - 2016 - 41
5. Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене *AIP*. /Т.С. Тарасова, Н.С. Далантаева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Н. Тюльпаков, И.И. Дедов - DOI:10.14341/ОМЕТ2017148-51 // Ожирение и метаболизм - 2017 - 14 (1) - Р.48-51
6. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза. / Т.С. Тарасова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Н. Тюльпаков, И.И. Дедов // Тезисы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» - 2017
7. Национальный опрос. Возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах Российской Федерации. / Г.А. Мельниченко, Л.Я. Рожинская, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Т.С. Тарасова (Бородич) - 2017

8. Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза. / Т.С. Тарасова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Н. Тюльпаков, И.И. Дедов // Конференция «NGS в медицинской генетике 2017» - 2017
9. GH/TSH secreting adenoma: a clinical case report. / T. Tarasova, A. Lutsenko, E. Przhivalkovskaya, E. Pigarova, L. Dzeranova, A. Tiulpakov, I. Dedov // Endocrine Abstracts - 2018
10. Molecular genetic and phenotypic aspects of patients with family pituitary adenomas. / T. Tarasova, E. Pigarova, L. Dzeranova, A. Tiulpakov, O. Rebrova, I. Dedov // III RYES Abroad Meeting in Minsk - 2018
11. Molecular genetic and phenotypic aspects of patients with family pituitary adenomas. / T. Tarasova // 6th EYES meeting in Poznan, Poland - 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – аденома(ы) гипофиза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и)

МЭН1 – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и) 1 типа

МЭН4 – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и) 4 типа

НАГ – неактивная(ые) аденома(ы) гипофиза

ПРЛ – пролактин

ПТГ – паратиреоидный гормон

СТГ – соматотропный гормон

ТКФ – точный критерий Фишера

ТТГ – тиреотропный гормон

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

AIP – ген взаимодействующего белка арилуглеводородного рецептора

CNC – Carney complex, Карни комплекс

DICER1 – ген рибонуклеазы из семейства RNазы III (RNase III)

FIPA – Familial isolated pituitary adenomas, изолированные семейные аденомы гипофиза

NGS – Next generation sequencing, технология высокопроизводительного параллельного секвенирования

PRKARIA – ген регуляторной субъединицы 1-альфа цикло-АМФ-зависимой протеинкиназы А

PTTG – белок супрессора опухолевого роста